



21 Aktenzeichen: 102 50 083.5
22 Anmeldetag: 25. 10. 2002
43 Offenlegungstag: 24. 12. 2003

66 Innere Priorität:
102 27 077. 5 17. 06. 2002
71 Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE
74 Vertreter:
Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

72 Erfinder:
Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE;
Kugelmann, Heinrich, 52068 Aachen, DE
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
DE 25 30 563 A1
US 39 80 766 A
US 62 28 863 B1
WO 95/20 947 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform
57 Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen parente-
ralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, ent-
haltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Miß-
brauchspotential wenigstens ein viskositätserhöhendes
Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindest-
menge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darrei-
chungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches
beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen
Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen parenteralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein viskositäts erhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0002] Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d. h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

[0003] Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei der oralen Einnahme mißbräuchlich hoher Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch einen Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, und der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen Applikation beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

[0004] Zur Verhinderung dieser Form des Mißbrauchs wurde in der US 4,070,494 vorgeschlagen, der Extraktion eines Wirkstoffes aus einer Darreichungsform durch Zusatz eines quellbaren Mittels vorzubeugen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser auf und bewirkt, daß nur eine geringe Menge an Wirkstoff-haltiger, vom Mißbraucher parenteral applizierbare Flüssigkeit erhalten wird.

[0005] Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die jeweils den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und einen oder mehrere Gelbildner, in verschiedenen Schichten aufweist.

[0006] Bei den im Stande der Technik beschriebenen Darreichungsformen ist es dem Mißbraucher jedoch weiterhin möglich, das durch Zugabe von Wasser erhaltene Gemisch aus Gel und Flüssigkeit mit einer Injektionskanüle aufzuziehen und sich dieses parenteral, insbesondere intravenös, zu verabreichen.

[0007] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, eine Darreichungsform für Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation deren therapeutische Wirkung gewährleistet, aus welcher diese aber nicht mit Hilfe einfacher Extraktionsverfahren in eine parenteral, insbesondere intravenös, zu verabreichende Form übergeführt werden können.

[0008] Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäße, gegen parenteralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform gelöst, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein viskositäts erhöhendes Mittel aufweist, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

[0009] Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit einer Injektionsnadel in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute.

[0010] Die Viskositäts Erhöhung des Extrakts führt dazu, daß dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert wird. Des weiteren führt sie dazu, daß der erhaltene Extrakt beim Einbringen in eine weitere Menge wäßriger Flüssigkeit, z. B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist.

[0011] Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Extraktes würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

[0012] Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann, ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung, an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren Wirkstoffen. Vorzugsweise wird sie zur Verabreichung eines Wirkstoffes eingesetzt.

[0013] Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffes, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

[0014] Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opiates, Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-[1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl] propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-a-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno(3,2-t)[1,2,4]triazolo(4,3-

a)[1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-7 α [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno(2,3-e)[1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11-b-(2-chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo(3,2-d)[1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β (1aH, 5aH)-tropancarboxylat] (Cocain), 4, 5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophran, Cyrenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-11H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6 α -morphinanediol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimethetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutrat, Dipipanon, (6aR, 10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Etoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-ethenomorphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11-b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphinan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbammat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphin, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11-bphenyloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl[3-[4-methoxycarbonyl-4-(Nphenylpropanamido)piperidino]propanoat] (Remifentanyl), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-[4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino]methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.

[0015] Die Verbindungen (1R*,2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1R, 2R, 4S)-2-[Di-

methylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

- 5 **[0016]** Zur Überprüfung, ob ein viskositäts erhöhendes Mittel zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird dieses in einer entsprechenden Darreichungsform formuliert, die so erhaltene Darreichungsform zerkleinert, vorzugsweise gemörsert, und mit 10 ml Wasser bei 25°C extrahiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den vobestehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositäts erhöhende Mittel zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform.
- 10 **[0017]** Vorzugsweise kommen eine oder mehrere viskositäts erhöhende Mittel in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose, CMC-Na C300P®, Frimulsion BT.C-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannishrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel P®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprograt 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die
- 15 Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.-% der viskositäts erhöhenden Mittel ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.
- 20 **[0018]** Die viskositäts erhöhenden Mittel liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von 5 mg pro Darreichungsform, d. h. pro Dosiereinheit vor.
- 25 **[0019]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen solche viskositäts erhöhende Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.
- 30 **[0020]** Der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential und die viskositäts erhöhenden Mittel sowie ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden. Entsprechende Methoden zur Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus "Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.
- 35 **[0021]** Überraschenderweise ist es möglich, die Wirkstoffe und die viskositäts erhöhenden Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu kombinieren, ohne daß die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform gegenüber einer entsprechenden Darreichungsform, die das viskositäts erhöhende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.
- 40 **[0022]** Selbstverständlich ist es aber auch möglich, die viskositäts erhöhenden Mittel und die Wirkstoffe in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der Darreichungsform zu kombinieren.
- [0023]** Die erfindungsgemäßen, festen, gegen parenteralen Mißbrauch geschützten Darreichungsformen eignen sich bevorzugt zur oralen oder rektalen Applikation, besonders bevorzugt zur oralen Applikation.
- 45 **[0024]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur rektalen Applikation vorgesehen ist, liegt sie bevorzugt in Form eines Suppositoriums vor.
- [0025]** Ist die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen, liegt sie vorzugsweise in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor.
- 50 **[0026]** Orale osmotische therapeutische Systeme sowie geeignete Materialien und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.
- [0027]** Das entsprechende orale osmotische therapeutische System kann bevorzugt als Ein- oder Zweikammersystem, jeweils mit einschichtigem oder mehrschichtigem Aufbau vorliegen. Vorzugsweise besteht die Push-Schicht in diesen Systemen, d. h. die Schicht, die durch ihr Quellen den osmotischen Druck erzeugt, durch den die darüber liegende Schicht aus dem System herausgedrückt wird, zumindest teilweise aus den erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden
- 55 viskositäts erhöhenden Mitteln.
- [0028]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die oral applizierbare, erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form enthaltend jeweils die Gesamt Mischung aus Wirkstoff und viskositäts erhöhendem Mittel, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vor. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf.
- 60 **[0029]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsform kann vorzugsweise auch einen oder mehrere Wirkstoffe, abgemischt mit dem viskositäts erhöhenden Mittel, zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Bevorzugt kann die retardierte Freisetzung des Wirkstoffes auch durch die gezielte Auswahl eines oder mehrerer der vorstehend genannten viskositäts erhöhenden Mittel in geeigneten Mengen als Matrixmaterial erreicht werden. Das für die jeweils gewünschte Freisetzung des Wirkstoffes geeignete Mittel und dessen Menge kann der Fachmann

durch einfache Vorversuche ermitteln, wobei selbstverständlich darauf zu achten ist, daß es beim Versuch des Mißbrauchs der resultierenden Darreichungsform, wie vorstehend beschrieben, zu einer Gelbildung kommt. In jedem Fall ist darauf zu achten, daß die retardierenden Hilfsstoffe, ebenso wie weitere, ggf. vorhandene Hilfsstoffe nicht mit der Gelbildung interferieren oder die Stabilität des gebildeten Gels beeinträchtigen.

[0030] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

[0031] Durch diesen Überzug wird erreicht, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform bei bestimmungsgemäßer Applikation den Magen trakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0032] Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus "Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0033] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform den Wirkstoff neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff läßt sich eine hohe Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein rasches Abklingen der Wirkung.

[0034] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele

Beispiel 1

[0035] Matriminabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	70 mg
Xanthan, NF	10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. F.A. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt: Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Containermischer (Bohle LM 40) 15 min ± 15 s bei einer Drehzahl von 20 ± 1 U/min gemischt und auf einer Korsch EKO Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

[0036] Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in 900 ml Puffer pH 6,8 nach Ph. Eur. bei 37°C und mit UVspektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle nebst eines Vergleiches mit einer entsprechenden Tablette mit 80 mg Hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC") ohne Xanthan-Zusatz wiedergegeben.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten gemäß Beispiel 1 (70 mg HPMC +10 mg Xanthan)	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten mit 80 mg HPMC (ohne Xanthan)
0	0	0
30	19	18
240	62	59
480	83	80
600	88	87
720	93	93

[0037] Eine der Xanthan-haltigen Tabletten wurde gemörstert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wird in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser gemischt haben. Unter Rühren wurden die Fäden geteilt, aber nicht gelöst; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar bleiben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Beispiel 2

[0038] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPas	40 mg
Xanthan, NF	40 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt und bezüglich ihrer Freisetzung untersucht.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	19
240	61
480	81
600	87
720	91

[0039] Eine der Tabletten wurde gemörstert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 war; mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser

der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Beispiel 3

[0040] Die aus einer Tablette gemäß Beispiel 2 gewonnene Extraktionsflüssigkeit wird durch eine 0,55 mm Nadel gespritzt; es kommt bei 2 von 3 Ausspritzversuchen zu Blockaden in der Nadel, so daß die Flüssigkeit die Nadel nicht passieren kann.

Beispiel 4

[0041] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Xanthan, NF	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0042] Eine dieser Tabletten wurden gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 und und Luftblasen eingeschlossen hatte. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich erkennbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Beispiele 5-8

[0043] Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	5	6	7	8
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa·s	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)	10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)		10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)			10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)				10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Gesamtmenge	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

[0044] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit

wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

5

Beispiele 9–14

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	9	10	11	12	13	14
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 15.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 15.000 mPa s	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Xanthan, NF	10 mg	30 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)			10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)				10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)					10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)						10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

[0045] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

55

60

65

-2-

Kapseln mit folgender Zusammensetzung der einfachen Pulvermischung pro Kapsel (Kapselgröße 4)

Beispiel	15	16	17	18	19
Morphinsulfat Pentahydrat	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Xanthan, NF	10 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)		10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)			10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)				10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)					10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	68 mg	68 mg	68 mg	68 mg	68 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Magnesiumstearat	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

[0046] Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörst und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde diese in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Die aufgezogene Extraktionsflüssigkeit wurde in 37°C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel extrudiert wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

Patentansprüche

1. Gegen parenteralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel aufweist, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnene Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein pharmazeutischer Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln ist.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Opiat, Opioid, Tranquillanz oder ein weiteres Betäubungsmittel ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbitol), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-α-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodcin, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-7a((S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl)-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonitazen), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2-chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoyloxy-2β(1aH, 5aH)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6aol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbitol), Cyclophphan, Cyrenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6amorphinanol (Dihydrocodein), 4,5α-Epoxy-17-me-

thyl-3,6a-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanone, (6aR, 10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11 b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacetylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4] benzodiazepin-1(4H)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), (\pm)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Mictopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, (\pm)-trans-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 α H)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphan, Norpipanone, der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Oxazepam), (cis-trans)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11bphenyloxazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6(5H)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen (Papaver somniferum), Papaveretum, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α,α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Propertidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(Nphenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Sechutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-[4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl]propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1R*, 2R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(methoxyphenyl)cyclohexanol sowie jeweils entsprechende stereoisomere Verbindungen und jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

4. Darreichungsform gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Stimulanz aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologischen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere viskositäts erhöhende ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagurri LA-200, Cesagum® LLD/150, Cesagum® LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel P®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150 ®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP

200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 186®) aufweist.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Viskositätserhöhenden Mittel in einer Menge von ≥ 5 mg pro Darreichungsform, d. h. pro Dosiereinheit aufweist.

7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur oralen Applikation.

8. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette, einer Kapsel 5 oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vorliegt.

9. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorliegt.

10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen 10 Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.

11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen magensaftresistenten Überzug aufweist.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -